






NOVEL ALPHA-GLUCOSIDASE INHIBITOR

Patent number: JP3127797
Publication date: 1991-05-30
Inventor: JIINBAANAADO DEYUSETSUPU; CHIYAARUZU
DANJIN
Applicant: MERRELL DOW PHARMA
Classification:
- international: A61K31/70; C07H15/26; C07H19/044; C12N9/99
- european:
Application number: JP19900269667 19901009
Priority number(s): EP19890402794 19891010

Also published as:

 EP0422975 (A1)
 EP0422307 (A1)
 US5097023 (A1)
 IE903613 (A1)
 AR246745 (A1)

more >>

[Report a data error here](#)

Abstract not available for JP3127797

Abstract of corresponding document: **EP0422307**

This invention relates to novel N-glycosyl derivatives of 1,4-dideoxy-1,4-imino-D-arabinitol, to the chemical processes for their preparation, to their alpha -glucosidase inhibiting properties, and to their end-use application in the treatment of diabetes, obesity and those diseases associated with retroviruses, particularly the HIV virus reported to be the causative of the acquired immune deficiency syndrome (AIDS). <CHEM> and the pharmaceutically acceptable acid addition salts thereof, wherein n is zero, one or two, and R is a glycosyl or etherified or acylated glycosyl radical containing from 1 to 3 hexose or pentose units, said glycosyl radical optionally bearing an ether or ester derivative of the hydroxyl moiety located on the anomeric carbon atom.

Data supplied from the esp@cenet database - Worldwide

BEST AVAILABLE COPY

⑫ 公開特許公報(A)

平3-127797

⑬ Int. Cl.⁹C 07 H 15/26
A 61 K 31/70C 07 H 19/044
C 12 N 9/99

識別記号

ACN
ADP

庁内整理番号

7822-4C
7431-4C
7431-4C
7822-4C

⑭ 公開 平成3年(1991)5月30日

審査請求 未請求 請求項の数 22 (全 25 頁)

⑮ 発明の名称 新規な α -グルコシダーゼ抑制剤

⑯ 特 願 平2-269667

⑰ 出 願 平2(1990)10月9日

優先権主張 ⑱ 1989年10月10日 ⑲ 欧州特許機構(E P) ⑳ 89 402794.5

⑳ 発 明 者 ジーンバーナード デ フランス国 ノイフ プリザツハ 68600 サンドホツヘ
ユセツブ シェルド アルプス 29

㉑ 発 明 者 チャールズ ダンジン フランス国 ストラスブール 67000 ル ゲイラー 18

㉒ 出 願 人 メレルダウファーマス アメリカ合衆国 45215 オハイオ州 シンシナチ イー
ーテイカルズ インコ スト ガルブレイスロード 2110
ーボレーテッド

㉓ 代 理 人 弁理士 佐々井 弥太郎 外1名

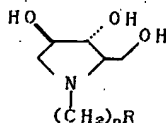
明 細 書

1. 発明の名称

新規な α -グルコシダーゼ抑制剤

2. 特許請求の範囲

1. 式



[式中 n は 0、1 又は 2 であり、R は、1-3 個のヘキソース又はペントース単位を含有する、グリコシル、又はアノマー炭素原子上に位置するヒドロキシシルにエーテル又はアシル基を有するエーテル化若しくはアシル化されたグリコシル基である。] の 1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール誘導体、その光学若しくは幾何異性体、又は薬学的に受け入れられるその酸付加塩類。

2. R がグルコシル、ガラクトシル、フコシル、フルクトシル、マンノシル、リボシル、アラビノシル、キシロシル、アロシル、アルトロシル、グ

ロシル、インドシル、タロシル、リキソシル、イソマルトシル、トレハロシル、 α 及び β セロピオシル、マルトシル、マルトトリオシル、又はセロトリオシル基である、特許請求の範囲第 1 項の化合物。

3. R が 6-グルコシル、4-グルコシル、1-フルクトシル、6-フルクトシル、6-マルトシル、4-マルトシル、6-イソマルトシル、又は 4-イソマルトシルである、特許請求の範囲第 1 項の化合物。

4. 化合物が 1,4-ジデオキシ-1,4-[(6-デオキシ-1-0-メチル-6- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第 1 項の化合物。

5. 化合物が 1,4-ジデオキシ-1,4-[(6,7-ジデオキシ-1-0-メチル-7- α -D-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第 1 項の化合物。

6. 化合物が 1,4-ジデオキシ-1,4-[(1-デオキシ-2-0-メチル- α -D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第 1 項

の化合物。

7. 化合物が1,4-ジデオキシ-1,4-[(4-デオキシ-1,0-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

8. 化合物が1,4-ジデオキシ-N-[(6-デオキシ-1-(1,0-メチル-6,0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

9. 化合物が1,4-ジデオキシ-N-[(6,7-ジデオキシ-1-(1,0-メチル-6,0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコヘプトピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

10. 化合物が1,4-ジデオキシ-1,4-[(4-デオキシ-1,0-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)メチルイミノ]-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

11. 化合物が1,4-ジデオキシ-N-[(4-デオキシ-1-(1,0-メチル-4,0- α -D-グルコピラノシル)-

α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

12. 化合物が1,4-ジデオキシ-1,4-[[2-(1,0-メチル-1- α -D-アラビノフラノシル)エチル]イミノ]-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

13. 化合物が1,4-ジデオキシ-N-[(4-デオキシ-1-(1,0-メチル-6,0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

14. 化合物が1,4-ジデオキシ-N-[[4-デオキシ-1-(1,0-メチル-4,0- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル]-1,4-イミノ-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

15. 化合物が1,4-ジデオキシ-N-[[4-デオキシ-1-(1,0-メチル-6,0- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル]-1,4-イミノ-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

- 3 -

16. 化合物が1,4-ジデオキシ-1,4-(6-デオキシ-6,0-グルコピラノシル)イミノ-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

17. 化合物が1,4-ジデオキシ-1,4-(6-デオキシ-1,0-D-メチル-6,0- β -D-グルコピラノシル)イミノ-D-アラビニトールである、特許請求の範囲第1項の化合物。

18. 製薬上活性の化合物としての、請求項1~17の任意の一に記載の誘導体の用途。

19. α -グルコシダーゼ酵素を阻害するのに有用な医薬を製造する為の、請求項1~17の任意の一に記載の誘導体の用途。

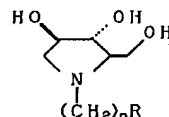
20. 糖尿病を治療するのに有用な医薬の製造のための請求項1~17の任意の一に記載の誘導体の用途。

21. 酵素的にブドウ糖に変換できる食物の摂取後、全身的に吸収できるブドウ糖の量を低下させることによって肥満を抑制するのに有用な医薬の製造に於ける請求項1~17の任意の一に記載の誘導体の用途。

- 5 -

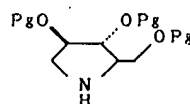
- 4 -

22. 式



[式中nは0、1又は2であり、Rは、1-3個のヘキソース又はペントース単位を含有する、グリコシル、又はアノマー炭素原子上に位置するヒドロキシルにエーテル又はアシル基を有するエーテル化若しくはアシル化されたグリコシル基である。]の1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール誘導体、その光学若しくは幾何異性体、又は薬学的に受け入れられるその酸付加塩類の製造方法であって、

式

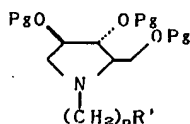


の化合物を式

$R'(CH_2)_nX$

- 6 -

〔式中 X はハライド又はトリフレート、n は 0、1、又は 2、R' は 1-3 個のヘキソース又はペントース単位を含有する、ヒドロキシ保護グリコシル基、又はアノマー炭素原子上に位置するヒドロキシルにエーテル又はアシル基を有するエーテル化若しくはアシル化されたグリコシル基である〕の化合物と縮合させて、式



の化合物を製造し、この化合物を標準の脱保護技術で脱保護し、必要なら続いて任意付加的に製薬上受け入れられるその塩に転換することからなる方法。

- 7 -

ソース又はペントース単位を含有する、グリコシル、又はアノマー炭素原子上に位置するヒドロキシルにエーテル又はアシル基を有するエーテル化若しくはアシル化されたグリコシル基である。〕の 1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール誘導体、その光学若しくは幾何異性体、及び薬学的に受け入れられるその酸付加塩類に関する。

酸付加塩類は、例えば塩酸、臭化水素酸、硫酸、硝酸等の無機酸類と；また例えば酢酸、プロピオン酸、グリコール酸、乳酸、ピルビン酸、マロン酸、コハク酸、フマル酸、リンゴ酸、酒石酸、クエン酸、アスコルビン酸、マレイン酸、ヒドロキシマレイン酸とジヒドロキシマレイン酸、安息香酸、2-アセトキシ安息香酸、マンデル酸等のような有機カルボン酸類と；及びメタンスルホン酸とp-トルエンスルホン酸のような有機スルホン酸類との塩型である。

一般に、一、二、又は三糖類の部分（すなわち R で定義されるグリコシル部分）は、ペントース又はヘキソース環の環外炭素又は環炭素原子を通

- 9 -

3. 発明の詳細な説明

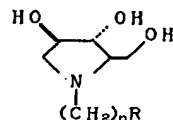
〔産業上の利用分野〕

本発明は新規な 1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール誘導体類、その製法、その最終用途への応用、特に糖尿病処置への使用に関する。

〔発明が解決しようとする課題〕

更に詳しくは、本発明は 1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトールの N-グリコシル誘導体類、それらの化学的製法、それらの α -グルコシダーゼ阻害性及びそれらの糖尿病、肥満、及びレトロウイルス、特に後天性免疫不全症候群 (AIDS) の原因と報告されている HIV ウイルス、と関連する疾病の処置における最終用途への応用に関する。〔課題を解決する手段〕

更に詳しくは、本発明は式



I

〔式中 n は 0、1 又は 2 であり、R は、1-3 個のヘキ

- 8 -

して、1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール部分の窒素原子に、直接に又は $(CH_2)_n$ アルキレン架橋を通して結合でき、それによって各個々のグリコシル部分に種々の位置異性体を形成する。また、同様な又は異なったペントース又はヘキソース部分は、グリコシド酸架橋を通して互いに結合でき、その場合、架橋の酸素原子はグリコシル基を構成するペントース又はヘキソース部分の環外及び/又は環内炭素原子に結合される。ここでも、位置異性体がすべて、本発明の範囲内にあるものとして考慮されている。

式 I で R の指定によって意図されるグリコシル基の例は、グルコシル、ガラクトシル、フコシル、フルクトシル、マンノシル、リボシル、アラビノシル、キシロシル、アロシル、アルトロシル、グロシル、イドシル、タロシル、及びリキソシルのような一糖類；イソマルトシル、トレハロシル、 α 及び β セロビオシル、マルトシルのような二糖類；及びマルトトリオシルとセロトリオシルのような三糖類である。好ましいグリコシル基は 6-又

- 10 -

は4-グルコシル、1-又は6-フルクトシル、6-又は4-マルトシル、及び6-又は4-イソマルトシルである。エーテル誘導体類は、アノマー炭素原子に結合されたヒドロキシル基がエーテル化されて、C₁-6アルキル誘導体、好ましくはメチルと、フェニル及びベンシルのような芳香族誘導体類とを包含する。遊離ヒドロキシ基とアルカン酸又は安息香酸との反応によってアノマー炭素原子に形成されるようなアシル誘導体類も包含されるが、但しこのようなアシル化部分は、グリコシル基から容易に除去できる。好ましいアシル基は、酢酸又は安息香酸で形成されるアシル基である。

本発明の化合物はこの技術で知られている方法と類似の方法で製造される。適当にヒドロキシが保護された1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール(2)を適当にヒドロキシが保護されたグリコシルトリフレート又はハライド、好ましくはアイオダイドと縮合させるのが好ましい。1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトールがトリフレートと反応させられるときは、この反応を、ア

ルコール及び無水溶媒、好ましくは塩素化溶媒例えばクロロホルム中で、窒素又はアルゴン下で、約1~3日反応が完了するまで、等モル量の反応体の混合物を還流することによって実施する。反応生成物の単離及び精製の標準的手順に従って、保護基を除去し、所望生成物を得る。脱ベンジル化は、パラジウム又は炭素などの触媒を用いて、例えばエタノール等の適当な溶媒中で、接触水素添加すること、又はシクロヘキサンとメタノールを用いるトランスファー水素添加をおこなうこと等、標準の技術で容易に実施される。(部分的又は完全な)エステルがヒドロキシ保護基として使用されるときは、最初にエステル基を、メタノール中で水酸化アルカリ、例えばナトリウムメトキシドで処理してエステルを加水分解し、次に前記の水素添加手順を用いてベンジルエーテルを脱保護するのが好ましい。

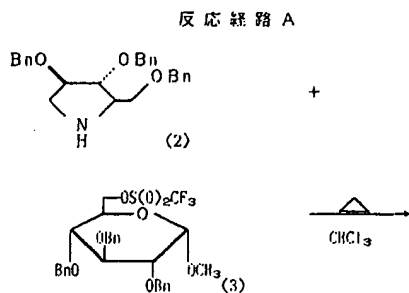
グリコシルハライドが1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトールと結合される場合には、反応は適当にヒドロキシ保護された反応体を乾燥

- 11 -

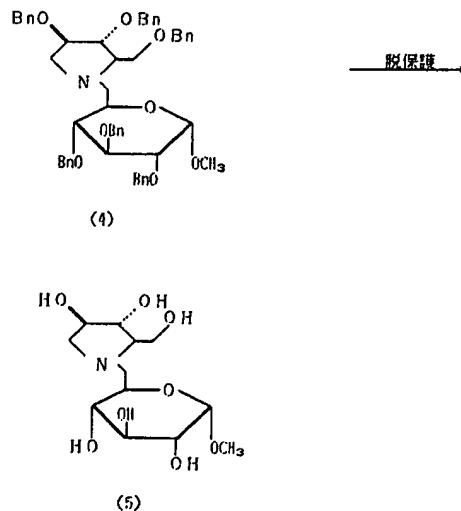
- 12 -

ジメチルホルムアミド(DMF)又は他の均等に作用する溶媒中で、60~90℃で約12~36時間加熱することにより実施され、この加熱は過剰量の弱塩基(K₂CO₃)又は分子篩、好ましくはアミンに対する過剰モル量(3倍まで)のハライドを用いて実施される。

前記の反応は次の反応経路A及びBによって説明される。

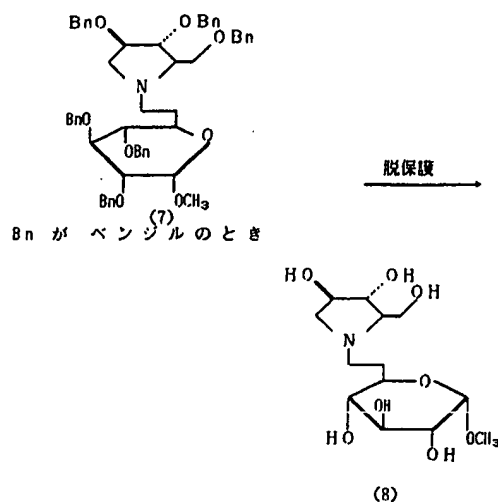
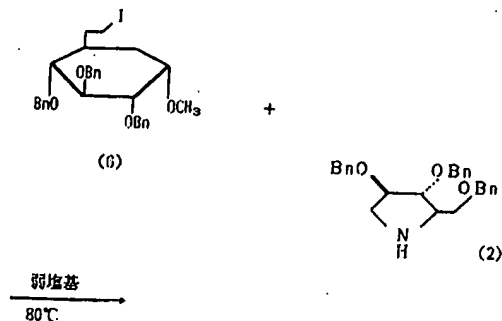


- 13 -



- 14 -

反応経路 B

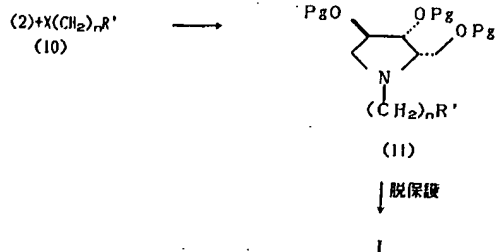


より一般的な記載法では、次の反応経路が式 1 の化合物が製造できる方法を説明する。

- 16 -

- 15 -

反応経路 C



式中 X はハライド又はトリフレートであり、R' はヒドロキシ保護グリコシル部分であり、Pg はヒドロキシ保護基、好ましくはベンジルであり、n は 0、1 又は 2 である。

適当にヒドロキシ保護されたグリコシルハライド (6) 及びトリフレート (3) は、ヒドロキシ基がエステル又はエーテル部分で保護された場合のグリコシル基 (式 1 に定義の通り) である。好ましいエステル類はアセテート又はベンゾエートエステル類であるが、その他のアルカノイルエステル類、特に 6 個までの炭素原子を含有するものも使用できる。好ましいエーテル類はベンジルエーテルで

ある。このような保護化合物類は、この技術で周知であり理解されている標準手順によって調製できる。ヒドロキシ保護中間体の選択及び製造は、必要に応じて選択的脱保護に対する必要な技術を考慮する。

グリコシルトリフレート類 (このうちで化合物 3 が代表) は、ヒドロキシ保護グリコシルを無水トリフルオロ-メチルスルホネートと塩素化溶媒中で約 -78°C ないし -10°C で約 1-3 時間反応させるなど、標準手順によって調製される。

グリコシドハライド類 (このうちで化合物 6 が代表) は、標準手順により、適当にヒドロキシ保護された、一つの遊離ヒドロキシ基を保持したグリコシドから出発して調製できる。これらの場合、アルコールはスエレン酸化 (ジメチルスルホキシドとトリエチルアミン中での塩化オキサリルでの処理) によって、そのアルデヒドに転化され、続いてウィティヒ反応 (n-ブチルリチウム、カリウム第三ブトキシド及び第三ブタノール各 1 当量をテトラヒドロフラン中で室温で約 4-8 時間使用し

- 17 -

- 18 -

て、臭化メチルトリフェニルホスホニウムから調製される「イリド」を経由)により、アルデヒドはオレフィンに現場転化される。オレフィン、ハイドロボレーション(窒素下にホウ素ジメチルサルファイド処理に続く、過酸化水素と水酸化ナトリウムでの酸化)によって、対応するアルコールに転化される。アルコールは、メシル化(-15℃~0℃で、過剰なNEt₃中のCH₂Cl₂中で塩化メシル処理)され、メシレートは、好ましくはヨウ化物を使用して、(エーテル中、0℃でマグネシウムハライドでの処理によって)そのハライドへ転化される。

(実施例)

以下の実施例は、本発明化合物類の調製に適した方法及び手法を例示している。

実施例 1 メチル-L-キシロフラノシドの調製
L-キシロース(25 g, 0.167 mol)をメタノール(480 mL)中でドライアライト(11 g)及び濃硫酸(3.4 mL)とともに5時間室温で攪拌した。混合物を濾去し、すばやくメタノール中のアンバーリス

- 19 -

で3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、油を得た。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィ、そしてシクロヘキサンと酢酸エチルの8:2混合物での溶離によって、油としてアノマー混合物としてメチル 2,3,5-トリ-O-ベンジル-L-キシロフラノシドを生じた(22.7 g, 45%)。

実施例 3 メチル 2,3,5-トリ-O-ベンジル-L-キシロフラノースの調製

メチル 2,3,5-トリ-O-ベンジル-L-キシロフラノシド(22.7 g, 56.30 mmol)を0℃でトリフルオロ酢酸と水(200 mL)の9:1混合物中に0℃で溶解し、0℃で一晩攪拌した。混合物を減圧乾固した。油状残留物を酢酸エチル中に溶解し、重炭酸ナトリウム飽和溶液で3回洗浄した、有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧乾固し、油を得た。シリカゲル上での7:3のシクロヘキサンと酢酸エチルの混合物で溶離するフラッシュクロマトグラフィによりメチル 2,3,5-トリ-O-ベンジル-L-キシロフラノースを油として生じた(11.7 g, 53%)。

- 21 -

ト A21 によって中性pHまで処理した。混合物を乾固した。フラッシュシリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィそして95:5の酢酸エチルメタノールの混合物での溶離で油としてアノマーの混合物でメチル-L-キシロフラノシドを生じた(17.8 g, 65%)。

実施例 2 メチル 2,3,5-トリ-O-ベンジル-L-キシロフラノシドの調製

テトラヒドロフラン(125 mL)とジメチルホルムアミド(250 mL)の混合物中の水酸化ナトリウム(14.3 g, 0.36 mol, ペンタンで3回洗浄した鉱油中の60%)の懸濁液に滴下により攪拌下でベンジルブロミド(42.0 mL, 0.36 mol)、メチル-L-キシロフラノシド(18.96 g, 0.116 mol)及びテトラ-n-ブチルアンモニウムアイオダイド(1.86 g)であってテトラヒドロフラン(125 mL)とジメチルホルムアミド(250 mL)中に溶解されたものの混合物を加えた。混合物を一夜室温で攪拌した。飽和硫酸アンモニウム水溶液を加えた。混合物を減圧乾固した。残留物を水とともに取りだし、酢酸エチル

- 20 -

実施例 4 2,3,5-トリ-O-ベンジル-L-キシリトールの調製

メチル 2,3,5-トリ-O-ベンジル-L-キシロフラノース(11.7 g, 27.92 mmol)をエタノール(150 mL)中に溶解し、水酸化ホウ素ナトリウム(0.844 g, 30.5 mmol)を加えた。混合物を2時間0℃で攪拌した。反応を引続きアセトンと酢酸で処理した。混合物を減圧下で濃縮した。残留物を水に取りだし、酢酸エチルで3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過して減圧下で濃縮し、油を得た。シリカゲル上でヘキサンと酢酸エチル1:1混合物で溶離するフラッシュクロマトグラフィによって2,3,5-トリ-O-ベンジル-L-キシリトール(10.2 g, 86.5%)を油として得た。

実施例 5 1,4-ジ-O-メタンスルフォニル-2,3,5-トリ-O-ベンジル-L-キシリトールの調製

トリエチルアミン(10.1 mL, 72.5 mmol)を含有している乾燥塩化メチレン(100 mL)中に2,3,5-トリ-O-ベンジル-L-キシリトール(10.2 g, 24.17 mmol)を溶解した。混合物を-10℃に冷却し、メタ

- 22 -

ンスルホニルクロライド(3.93 mL, 50.75 mmol)を滴下した。混合物を30分 -10℃で攪拌し、水で洗淨した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧乾固し、油を得た。シリカゲル上で酢酸エチル、シクロヘキサン 4:6混合物で溶離するフラッシュクロマトグラフィにより、油として1,4-ジ-0-メタンスルフォニル-2,3,5-トリ-0-ベンジル-L-キシリトールを生じた(13.9 g, 99%)。

実施例 6 1-アジド-1-デオキシ-4-0-メタンスルフォニル-2,3,5-トリ-0-ベンジル-L-キシリトールの調製

ジメチルホルムアミド(500 mL)中のナトリウムアジド(1.72 g, 26.4 mmol)及び1,4-ジ-0-メタンスルフォニル-2,3,5-トリ-0-ベンジル-L-キシリトール(13.9 g, 24 mmol)の混合物を60℃で攪拌下で一夜加熱した。ジメチルホルムアミドを減圧下で蒸発させた。残留物を酢酸エチル中に溶解し、水で洗淨した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、油を生じた。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィと

シクロヘキサンと酢酸エチルの 7:3混合物での溶離によって1-アジド-1-デオキシ-4-0-メタンスルフォニル-2,3,5-トリ-0-ベンジル-L-キシリトール(8.6 g, 63%)を油として生じた。

実施例 7 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトールの調製

1-アジド-1-デオキシ-4-0-メタンスルフォニル-2,3,5-トリ-0-ベンジル-L-キシリトール(4.5 g, 7.98 mmol)をエタノールと酢酸エチルの1:1混合物(30 mL)中に溶解し、パラジウムブラック(0.234 g)を加えた。混合物を水素下で対気圧下で一夜攪拌した。触媒を濾去し、溶媒を減圧で蒸発した。シリカゲル上で酢酸エチルメタノールの 95:5混合物で溶離するフラッシュクロマトグラフィによって油として2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール(2.76 g, 86%)を生じた。

実施例 8 メチル 2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-トリフルオロメチルスルフォニル- α -D-グルコピラノシドの調製

ニトールの調製

エタノールのないクロロフォルム(55 mL)中のメチル 2,3,5-トリ-0-ベンジル-6-0-トリフルオロメチルスルフォニル- α -D-グルコピラノシド(0.928 g, 1.56 mmol)および2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.627 g, 1.56 mmol)の溶液を窒素下で48時間還流した。混合物を塩化メチレン中で希釈し、続けて飽和重炭酸ナトリウム水溶液と飽和塩水で洗淨した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し、油を得た。シリカゲル上でのフラッシュクロマトグラフィとヘキサンと酢酸エチルの6:4混合物での溶離によって期待される化合物2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-1-0-メチル-6- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニトールを白色フォームとして生じた(0.941 g, 71%)。

実施例 10 1,4-ジデオキシ-1,4-[(6-デオキシ-1-0-メチル-6- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニトールの調製

-15℃に冷却した塩化メチレン(17.5 mL)中の乾燥ピリジン(0.46 mL)の溶液に無水トリフルオロメタンスルホン酸(0.87 mL)を加えた。混合物を-10℃で15分間攪拌し、次に塩化メチレン(5 mL)のメチル 2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(1.2 g, 2.58 mmol)を加えた[P. Kovac, V. Sklenar 及び C. Claudemans, Carbohydr. Res. 175, 201 (1988)]。混合物を-10℃で1.5時間攪拌した。反応混合物を水で洗淨した。有機層を硫酸ナトリウム上で乾燥し、濾過し、減圧下で濃縮し油を生じた。シリカゲル上でヘキサンと酢酸エチルの7:3混合物でのフラッシュクロマトグラフィにより期待される化合物のメチル 2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-トリフルオロメチルスルフォニル- α -D-グルコピラノシドを生じこれをヘキサンから結晶化した(1.43 g, 93%)。融点44~45℃。

実施例 9 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-1-0-メチル-6- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビ

2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-
 [(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-1-0-メチ
 ル-6- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビ
 ニトール(0.941 g, 1.11 mmol)をメタノールと酢
 酸(40 ml)の1:1混合物中に溶解し、そして炭素上
 のPd 10%(70 mg)を加えた。混合物を水素化で大
 気圧で4日間撹拌した。触媒を濾去し、溶媒を減
 圧下で蒸発した。残留物を水中に溶解し、アンバ
 ーリストA26 0H-型のカラムを通過させた。濃縮
 乾燥によって無定形の固体として1,4-ジデオキシ-
 1,4-[(6-デオキシ-1-0-メチル-6- α -D-グルコピ
 ラノシル)-イミノ]-D-アラビニトールを生じた。
 (0.250 g, 72%)

実施例11 メチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジ
 デオキシ- α -D-グルコヘプト-6-エノ
 ピラノシドの調製

-78℃に冷却された乾燥テトラヒドロフラン40
 ml中の塩化オキサリル(1.05 ml, 17.22ミリモル)
 の溶液に、乾燥ジメチルスルホキシド(1.3 ml,
 18.04ミリモル)を滴加し、次に-35℃で35分かき

- 27 -

き混ぜた。反応混合物を-78℃に再び冷却し、テト
 ラヒドロフラン20 ml中に溶解されたメチル2,3,4-
 トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(6 g,
 16.4ミリモル)を添加し、混合物を-35℃で15分か
 きませ、次にトリエチルアミン(11.5 ml, 82.65
 ミリモル)を添加し、混合物を-35℃で1時間かき
 まげた。このアルデヒドを単離精製せずに、下記
 のウィティヒ反応に使用した。テトラヒドロフラ
 ン700 mlに懸濁された乾燥トリフェニルメチルホ
 スホニウムプロマイド(11.7 g, 32.8ミリモル)に、
 -78℃でヘキサン中の1.42H n-ブチルリチウム(23
 ml, 32.66ミリモル)溶液を滴加した。反応混合
 物を室温に暖め、1.5時間かきませた。次に混合
 物を0℃に冷却し、カリウム第三ブチレート(3.68
 g, 32.8ミリモル)と乾燥第三ブチルアルコール
 (3 ml, 31.8ミリモル)を添加した。混合物を室温
 で再び30分かきませた。反応混合物を-78℃に冷
 却し、上でつくられたアルデヒドのテトラヒドロ
 フラン溶液を滴加した。反応混合物を室温に暖め、
 2時間かきませた。塩化アンモニウム飽和水溶液

- 28 -

と溶媒を減圧下に蒸発させた。残留物をエーテル
 に溶解し、水洗した。有機層を硫酸ナトリウムで
 乾燥し、濾過して減圧下に濃縮すると、茶色の油
 を生じた。シリカゲル上のフラッシュ・クロマト
 グラフィにかけ、酢酸エチルとトルエンとの4:96
 混合物で溶離すると、予想されたオレフィンのメ
 チル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ- α -
 D-グルコヘプト-6-エノピラノシド(3.26 g, 55%)
 を生じ、これをヘキサンから結晶化させた。融点
 46-47℃。

実施例12 メチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオ
 キシ- α -D-グルコヘプトピラノシドの
 調製

乾燥テトラヒドロフラン5 ml中のメチル2,3,4-
 トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ- α -D-グルコヘ
 プト-6-エノピラノシド(0.878 g, 2.43ミリモル)
 の溶液に、0℃で窒素下に、塩化メチル中のボラ
 ンの10H溶液(0.24 ml, 2.4ミリモル)を添加した。
 混合物を室温で3時間かきませた。ボランの過剰
 量をエタノール1 mlで破壊した。混合物を0℃に

- 29 -

冷却した。30%過酸化水素0.3 mlを添加した。混
 合物を2時間還流した。反応混合物を水で希釈し、
 エーテルで3回抽出した。有機層を硫酸ナトリウ
 ムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生
 じた。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラ
 フィにかけ、酢酸エチルとヘキサンとの1:1混合
 物で溶離すると、予想されたアルコールのメチル
 2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ- α -D-グルコ
 ヘプトピラノシド(0.414 g, 45%)を生じ、これ
 をヘキサンから結晶化した。融点50-53℃。

実施例13 メチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオ
 キシ-7-0-メチルスルホニル- α -D-グ
 ルコヘプトピラノシドの調製

乾燥塩化メチレン10 ml中のメチル2,3,4-トリ-
 0-ベンジル-6-デオキシ- α -D-グルコヘプトピラ
 ノシド(0.35 g, 0.92ミリモル)の溶液に、トリエ
 チルアミン(0.2 ml, 1.43ミリモル)を添加した。
 次に溶液を-10℃に冷却し、塩化メチル(0.08 ml,
 1ミリモル)を添加した。混合物を更に-10℃で15
 分かきませ、次に反応を室温まで暖めた。混合物

- 30 -

を三回水洗した。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると黄色の油を生じた。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとヘキサンとの40:60混合物で溶離すると、予想されたメシレートメチル2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-7-O-メチルスルホニル- α -D-グルコヘプトピラノシドを、油(0.38 g, 91%)として生じた(0.38 g, 91%)。

実施例14 メチル2,3,4-トリ-O-ベンジル-6,7-ジデオキシ-7-ヨード- α -D-グルコヘプトピラノシドの調製

エーテル5 ml中のメチル2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-7-O-メチルスルホニル- α -D-グルコヘプトピラノシド(0.38 g, 0.83ミリモル)の溶液に、0℃で0.375Mヨウ化マグネシウム溶液6.7mlを添加した。混合物を0℃で15分かきまぜた。ヨウ化マグネシウムの過剰量を水で加水分解した。反応混合物をチオ硫酸ナトリウムと水で洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生じた。シリカゲル上のフラ

- 31 -

硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。中性アルミナ活性II上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの8:2混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,5-トリ-O-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6,7-ジデオキシ-1-O-メチル-7- α -D-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-アラビニトールを白色フォームとして生ずる(0.105g 71%)。

実施例16 1,4-ジデオキシ-1,4-[(6,7-ジデオキシ-1-O-メチル-7- α -D-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-アラビニトールの調製

2,3,5-トリ-O-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6,7-ジデオキシ-1-O-メチル-7- α -D-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-アラビニトール(0.1 g, 0.116ミリモル)を酢酸15 mlに溶解する。木炭上の10%パラジウム0.05 gを添加する。混合物を3気圧で2日間水素添加する。触媒を濾過によって除き、留液を減圧下に

- 33 -

ッシュ・クロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとヘキサンとの2:8混合物で溶離すると、予想されたヨウ化物のメチル2,3,4-トリ-O-ベンジル-6,7-ジデオキシ-7-ヨード- α -D-グルコヘプトピラノシドを生じ、これをヘキサンから結晶化した(0.368 g, 91%)。融点66-68℃。

実施例15 2,3,5-トリ-O-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6,7-ジデオキシ-1-O-メチル-7- α -D-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-アラビニトールの調製

乾燥ジメチルホルムアミド3 ml中のメチル2,3,4-トリ-O-ベンジル-6,7-ジデオキシ-7-ヨード- α -D-グルコヘプトピラノシド(0.3 g, 0.51ミリモル)と2,3,5-トリ-O-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.069 g, 0.17ミリモル)の溶液を、乾燥炭酸カリウム(0.127 g, 0.92ミリモル)と一緒に80℃で一晩加熱する。ジメチルホルムアミドを減圧下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルで取り上げ、二回水洗する。有機層を

- 32 -

蒸発させる。残留物を水に溶解し、アンバーライトA26 0H-型のカラムに通す。凍結乾燥で1,4-ジデオキシ-1,4-[(6,7-ジデオキシ-1-O-メチル-7- α -D-グルコヘプトピラノシル)イミノ]-D-アラビニトールを生ずる(フォームとして0.03g, 80%)。

実施例17 2,3,5-トリ-O-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(1-デオキシ-2,3,4,5-ジ-O-イソプロピリデン- β -D-フルクトピラノシル)イミノ]-D-アラビニトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム70 ml中の2,3,4,5-ジ-O-イソプロピリデン-1-O-トリフルオロメチルスルホニル- β -D-フルクトピラノース(1.17 g, 3.0ミリモル)[ビー・ジェイ・カード(P.J. Card)及びダブリュー・ディー・ヒッツ(W.D. Hitz) J. Amer. Chem. Soc. 106巻5348頁(1984年)]及び1,4-ジデオキシ-2,3,5-トリ-O-ベンジル-1,4-イミノ-D-アラビニトール(1.209 g, 3.0ミリモル)の溶液を、窒素下に60時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸塩飽和水溶液と飽和

- 34 -

塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(1-デオキシ-2,3,4,5-ジ-0-イソプロピリデン-β-D-フルクトピラノシル)イミノ]-D-アラビニトールを油として生ずる(1.6g, 82.5%)。

実施例18 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(1-デオキシ-2-0-メチル-α-D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-アラビニトールの調製

乾燥塩酸2%を含有するメタノール100 ml中に、2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(1-デオキシ-2,3,4,5-ジ-0-イソプロピリデン-β-D-フルクトピラノシル)イミノ]-D-アラビニトール(1.4 g, 2.17ミリモル)を溶解する。混合物を48時間還流する。混合物をアンバーライトA26 OH-型で中和し、濾過する。溶媒を減圧下に蒸発させ

- 35 -

ロホルム、メタノール及び水の勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの1,4-ジデオキシ-1,4-[(1-デオキシ-2-0-メチル-α-D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-アラビニトール(0.23g, 78%)を非晶質固体として生ずる。

実施例20 メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフルオロメチルスルホニル-α-D-ガラクトピラノシドの調製

-15℃に冷却された塩化メチレン17.5 ml中の乾燥ピリジン0.46 mlの溶液に、トリフルオロメタン-無水スルホン酸0.87 mlを添加する。混合物を-10℃で15分かきまぜてから、塩化メチレン5 ml中のメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-α-D-ガラクトピラノシド(1.2 g, 2.58ミリモル)を添加する[エヌ・モリシマ、エス・カトー、エム・オーシマ、エイ・スギモト及びエス・ゼン、Bull. Chem. Soc. Jpn 56巻2849頁(1983年)]。混合物を水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生じ、これは予想されたトリフレート of the メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-

- 37 -

る。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとメタノールとの勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(1-デオキシ-2-0-メチル-α-D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-アラビニトール(0.750 g, 60%)を生ずる。

実施例19 1,4-ジデオキシ-1,4-[(1-デオキシ-2-0-メチル-α-D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-アラビニトールの調製

アミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(1-デオキシ-2-0-メチル-α-D-フルクトフラノシル)イミノ]-D-アラビニトール(0.550 g, 0.949ミリモル)を酢酸25 mlに溶解し、木炭上の10%パラジウム0.3 gを添加する。混合物を3バーで3日間水素添加する。触媒を濾過によって除き、溶媒を減圧下に蒸発させる。残留物を水に溶解し、アンバーライトA26 OH-型で中和し、濾過する。混合物を減圧下に乾固させる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、クロ

- 36 -

0-トリフルオロメチルスルホニル-α-D-ガラクトピラノシド(1.43g, 93%)である。

実施例21 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-0-メチル-4-α-D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム70 ml中のメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフルオロメチルスルホニル-α-D-ガラクトピラノシド(1.4 g, 2.97ミリモル)と2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール(1.2 g, 2.97ミリモル)の溶液を窒素下に3日間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,

- 38 -

4-[(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-0-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニトール(0.75g, 30%)を油として生ずる。

実施例 22 1,4-ジデオキシ-1,4-[(4-デオキシ-1-0-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニトールの調製

アミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-0-メチル- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニトール(0.7g, 0.62ミリモル)を酢酸20mlに溶解する。木炭上の10%パラジウム0.5gを添加する。混合物を3バールで4日間水素添加する。触媒を濾過する。留液を減圧下に蒸発させる。残留物を水に溶解し、アンバーライトA26 0H-型で中和する。混合物を濾過し、水層を減圧下に乾固させるとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、メタノール、クロロホルム、及び水の50:50:4混合物で溶離すると、予想されたアミンの1,4-ジデオキシ-1,4-

- 39 -

98%)を生ずる。これは予想されたトリフレート
のメチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシドである。

実施例 24 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-[2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム50ml中のメチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシド(1.3g, 1.26ミリモル)と2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.509g, 1.26ミリモル)の溶液を窒素下に48時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、重

- 41 -

[(4-デオキシ-1-0-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニトール(0.783g, 72%)をフォームとして生ずる。

実施例 23 メチル2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-トリフルオロメチルスルホニル)- α -D-グルコピラノシル- α -D-グルコピラノシドの調製

-15℃に冷却された塩化メチレン25ml中の乾燥ピリジン0.24mlの溶液に、トリフルオロメタン-無水スルホン酸0.45mlを添加する。混合物を-10℃で15分かきまぜてから、塩化メチレン5ml中のメチル6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(1.2g, 1.34ミリモル)を添加する[アール・イービー(R. Eby)及びシー・シュアーチ(C. Schuerch), Carbohydr. Res. 50巻203頁(1976年)]。混合物を-10℃で1.5時間かきまぜる。反応混合物を水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油(1.35g,

- 40 -

炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-[2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトール(1.24g, 75%)をフォームとして生ずる。

実施例 25 1,4-ジデオキシ-N-[6-デオキシ-1-(1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトールの調製

アミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-[2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトール(1.2g, 0.937ミリモル)

- 42 -

を酢酸 30 ml に溶解する。木炭上の 20% バラジウム 0.5 g を添加する。混合物を 3 気圧で 4 日間水素添加する。触媒を濾過によって除き、溶媒を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、クロロホルム、メタノール、及び水の勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの 1,4-ジデオキシ-N-[6-デオキシ-1-(1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトール (0.310g, 70%) をフォームとして生ずる。

実施例 26 メチル-6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ- α -D-グルコヘプト-6-エノピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

-78℃ に冷却された乾燥テトラヒドロフラン 40 ml 中の塩化オキサリル (0.37 ml, 5.97 ミリモル) の溶液に、乾燥ジメチルスルホキシド (0.45 ml, 6.26 ミリモル) を滴加し、次に -35℃ で 35 分かきまぜる。反応混合物を -78℃ に再び冷却し、テトラ

ヒドロフラン 20 ml に溶解されたメチル 6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (5.1 g, 5.69 ミリモル) を添加し、混合物を -35℃ で 15 分かきまぜ、次にトリエチルアミン (3.96 ml, 28.45 ミリモル) を加え、混合物を -35℃ で 1 時間かきまぜる。このアルデヒドを単離精製せずに、下記のウィティヒ反応に使用する。テトラヒドロフラン 100 ml に懸濁された乾燥トリフェニルメチルホスホニウムブロマイド (4.059 g, 11.38 ミリモル) に、-78℃ でヘキサン中の 1.55M n-ブチルリチウム溶液 (7.34 ml, 11.38 ミリモル) を滴加する。反応混合物を室温に暖め、1.5 時間かきまぜる。次に混合物を 0℃ に冷却し、カリウム第三ブチレート (1.275 g, 11.38 ミリモル) と乾燥第三ブチルアルコール (1.04 ml, 11.38 ミリモル) を添加する。混合物を室温で再び 30 分かきまぜる。反応混合物を -78℃ に冷却し、上でつくられたアルデヒドのテトラヒドロフラン溶液を滴加する。反応混合物を室温に暖め、2 時間かきまぜる。塩化アンモニ

- 43 -

- 44 -

ウム飽和水溶液と溶媒を減圧下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して減圧下に濃縮する。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、四塩化炭素と酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたオレフィンのメチル-6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ- α -D-グルコヘプト-6-エノピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (2.54g, 50%) を無定形固体として生ずる。

実施例 27 メチル 6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ- α -D-グルコヘプトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

乾燥テトラヒドロフラン 10 ml 中のメチル-6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ- α -D-グルコヘプト-6-エノピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (2.54 g, 2.85 ミリモル) の溶液に、0℃ で窒素下に、塩化メチル中のボランの 10N ボラン溶液 (0.28 ml, 2.8 ミリモ

ル) を添加する。混合物を室温で 3 時間かきまぜる。次に、混合物を 0℃ に冷却する。ボランの過剰量をエタノール 1 ml で破壊する。混合物を 0℃ に冷却する。30% 過酸化水素 0.3 ml と 3N 水酸化ナトリウム水溶液 0.3 ml を添加する。混合物を 2 時間還流する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮する。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、四塩化炭素と酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたアルコールのメチル 6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ- α -D-グルコヘプトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (1.245g, 48%) をフォームとして生ずる。

実施例 28 メチル 6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-7-ヨード- α -D-グルコヘプトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

乾燥塩化メチレン 15 ml 中のメチル 6-0-(2,3,4-

- 45 -

- 46 -

トリ-0-ベンジル-6-デオキシ- α -D-グルコヘプト
ピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グル
コピラノシド(1.245 g, 1.37ミリモル)の溶液に、
トリエチルアミン(0.29 ml, 2.05ミリモル)を添
加する。次に溶液を-10℃に冷却し、塩化メシル
(0.11 ml, 1.42ミリモル)を滴加する。混合物を
更に-10℃で更に15分かきまぜ、次に反応を三回
水洗する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾
過し、減圧下に濃縮するとフォームを生じ、これ
をそれ以上精製せずに使用する。粗製メチル6-0-
(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-デオキシ-7-0-メチル
スルホニル- α -D-グルコヘプトピラノシル)-2,3,
4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドをエ
ーテル20mlに溶解する。この混合物に、0℃でエ
ーテル中の0.35Nヨウ化マグネシウム溶液17.5 ml
を滴加する。ヨウ化マグネシウムの過剰量を水で
加水分解する。反応混合物をチオ硫酸ナトリウム
と水で洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、
濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。
シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィに

- 47 -

酸カリウム(0.206 g, 1.49ミリモル)と一緒に一
夜80℃に加熱する。ジメチルホルムアミドを減圧
下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルで取り上げ、
二回水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、
濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。
中性酸化アルミニウム活性田上のクロマトグラフ
イにかけ、四塩化炭素と酢酸エチルとの勾配混合
物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,5-トリ
0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-[2,3,4-トリ-0-ベン
ジル-6,7-ジデオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジ
ル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -
D-グルコヘプトピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラ
ビニトール(0.326g, 70%)をフォームとして生ず
る。

実施例30 1,4-ジデオキシ-N-[6,7-ジデオキシ
1-(1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピ
ラノシル)- α -D-グルコヘプトピラ
ノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニト
ールの調製

アミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキ

かけ、四塩化炭素と酢酸エチルとの勾配混合物で
溶離すると、予想されたヨウ化物のメチル6-0-(2,
3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-7-ヨード-
 α -D-グルコヘプトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベン
ジル- α -D-グルコピラノシド(1.145g, 82%)を
フォームとして生ずる。

実施例29 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオ
キシ-N-[2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,
7-ジデオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベン
ジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グル
コピラノシル)- α -D-グルコヘプト
ピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビ
ニトールの調製

乾燥ジメチルホルムアミド4 ml中のヨウ化物メ
チル6-0-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキ
シ-7-ヨード- α -D-グルコヘプトピラノシル)-2,3,
4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(1.1
g, 1.08ミリモル)とアミンの2,3,5-トリ-0-ベン
ジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニト
ール(0.145 g, 0.36ミリモル)の溶液を、乾燥炭

- 48 -

シ-N-[2,3,4-トリ-0-ベンジル-6,7-ジデオキシ-1-
(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-
グルコピラノシル)- α -D-グルコヘプトピラノシ
ル]-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.30 g, 0.23
1ミリモル)を酢酸30 mlに溶解する。木炭上の10
%パラジウム0.4 gを添加する。混合物を3気圧
で4日間水素添加する。触媒を濾過によって除き、
溶媒を減圧下に蒸発させる。残留物を水に溶解し、
アンバーライトA26 0H-型のカラムに通す。シリ
カゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、
クロロホルム、メタノール及び水の勾配混合物で
溶離すると、予想されたアミンの1,4-ジデオキシ-
N-[6,7-ジデオキシ-1-(1-0-メチル-6-0- α -D-グ
ルコピラノシル)- α -D-グルコヘプトピラノシル]-
1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.076g, 68%)を無
定形固体として生ずる。

実施例31 メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-シ
アノ-4-デオキシ- α -D-グルコピラ
ノシドの調製

エタノールを含まないクロロホルム60 ml中の2,

- 49 -

- 50 -

3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシド(3 g, 6.07ミリモル)とシアン化テトラ-n-ブチルアンモニウム(6.51 g, 24.28ミリモル)の溶液を窒素下に24時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、2回水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたニトリルのメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-シアノ-4-デオキシ- α -D-グルコピラノシド(1.75 g, 61%)を油として生ずる。

実施例 32 メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ホルミル- α -D-グルコピラノシドの調製

乾燥テトラヒドロフラン10 ml中のメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-シアノ-4-デオキシ- α -D-グルコピラノシド(1.75 g, 3.7ミリモル)の溶液に、n-ヘキサン中の1.2M水素化ジイソブチルアルミニウム溶液3.1 mlを-78℃で滴加する。混合物をア

ルゴン下に-78℃で3時間かきまぜる。メタノール2 mlを加え、混合物を0℃に暖める。次に溶媒を減圧下に蒸発させる。エーテル50 mlと0.1N塩酸水溶液40 mlを加え、混合物を0℃で1時間かきまぜる。次に傾斜後、有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると、予想されたアルデヒドのメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ホルミル- α -D-グルコピラノシド(1.7 g, 96%)を油として生じ、これを精製せずに使用する。

実施例 33 メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシドの調製

アルデヒドのメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ホルミル- α -D-グルコピラノシド(1.7 g, 3.57ミリモル)をエタノール15 mlに溶解する。混合物を0℃に冷却し、固体水素化ホウ素ナトリウム(0.068 g, 1.8ミリモル)を少量ずつ添加する。混合物を0℃で1時間かきまぜる。次に、酢酸0.4 mlを加え、溶媒を減圧下に蒸発させる。

- 51 -

残留物を酢酸エチルに取り上げ、重炭酸ナトリウム水溶液と飽和塩水で洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると、油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたアルコールのメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシド(1.19 g, 70%)を油として生ずる。

実施例 34 メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシドの調製

-15℃に冷却された塩化メチレン30 ml中の乾燥ピリジン0.45 mlの溶液に、トリフルオロメタン-無水スルホン酸0.84 mlを添加する。混合物を-10℃で15分かきまぜてから、塩化メチレン5 ml中のメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシド(1.19 g, 2.49ミリモル)を添加する。混合物を-10℃で1.5

時間かきまぜる。反応混合物を水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油(1.443 g, 95%)を生ずる。これは予想されたトリプレートのメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシドである。

実施例 35 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-O-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)メチルイミノ]-D-アラビニトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム60 ml中のメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシド(1 g, 1.64ミリモル)と2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.66 g, 1.64ミリモル)の溶液を窒素下に48時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、

- 54 -

- 53 -

濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-0-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)メチルイミノ]-D-アラビニトール(0.97 g, 70%)をフォームとして生ずる。

実施例 36 1,4-ジデオキシ-1,4-[(4-デオキシ-1-0-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)メチルイミノ]-D-アラビニトールの調製

アミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-0-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)メチルイミノ]-D-アラビニトール(0.98 g, 1.13ミリモル)をメタノール 20 mlに溶解する。木炭上の20%水酸化パラジウム 0.8 gを添加し、混合物を窒素下に8時間還流する。触媒を濾過によって除き、溶媒を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュ

- 55 -

溶離すると、2,3,6-トリ-0-ベンジル-D-ガラクトピラノース(3.927g, 81%)を油として生ずる。

実施例 38 1,4-ジ-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル-D-ガラクトピラノースの調製

2,3,6-トリ-0-ベンジル-D-ガラクトピラノース(3.927 g, 8.72ミリモル)を乾燥ピリジン 25 mlに溶解し、無水酢酸 5 mlを加える。混合物を室温で24時間かきまぜる。溶媒を高真空下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると、予想されたジアセテートの1,4-ジ-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル-D-ガラクトピラノース(4.64g, 99%)を、精製せずに使用できる油として生ずる。

実施例 39 4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシルクロライドの調製

エーテル 10 ml中の1,4-ジ-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル-D-ガラクトピラノース(4.64 g,

クロマトグラフィにかけ、クロロホルム、メタノール、及び水の勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの1,4-ジデオキシ-1,4-[(4-デオキシ-1-0-メチル-4- α -D-グルコピラノシル)メチルイミノ]-D-アラビニドール(0.262g, 72%)を無定形固体として生ずる。

実施例 37 2,3,6-トリ-0-ベンジル-D-ガラクトピラノースの調製

メチル 2,3,6-トリ-0-ベンジル-D-ガラクトピラノシド(5 g, 10.775ミリモル)をトリフルオロ酢酸と水との9:1混合物 50 mlに0℃で溶解する[エヌ・モリシマ、エス・カトー、エム・オーシマ、エイ・スギモト、及びエス・ゼン、Bull.Chem.Soc. Jpn 56巻2849頁(1983年)]。混合物を0℃で一晩かきまぜる。溶媒を加熱せずに減圧下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウムと塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとヘキサンとの勾配混合物で

- 56 -

8.67ミリモル)の溶液をエーテル性塩化水素(0.2 g/ml, 25 ml)で処理する。混合物を室温で48時間かきまぜる。溶媒を減圧下に蒸発させると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、四塩化炭素と酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシルクロライド(3.142 g, 71%)を油として生ずる。

実施例 40 メチル 4-0-(4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

エーテル 20 ml中のメチル 2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(2.284 g, 4.93ミリモル)[ビー・ジェイ・ガレグ(P.J. Garegg)、エッチ・ハルトバーグ(H. Hultberg)及びエス・ウォーリン(S. Wallin) Carbohydr. Res. 108巻97頁(1982年)]、4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシルクロライド(3.142 g, 6.154ミリモル)、及び2,4,6-トリメチルピリジン

- 58 -

(0.89 ml, 6.76ミリモル)の溶液に、-30℃でかきまぜながら、エーテル性過塩素酸銀(0.08M, 84.5 ml, 6.76ミリモル)を添加する。混合物を-30℃で15分かきまぜると、塩化銀が沈殿する。混合物をセライト詰め物に通して濾過し、固体をエーテルで洗い、ろ液を減圧下に濃縮する。残留物を塩化メチレンに溶解し、有機層をチオ硫酸ナトリウムと水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、メチル4-0-(4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドを生ずる。

実施例 41 メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)- α -D-グルコピラノシドの調製

メチル4-0-(4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベン

- 59 -

ジルのメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)- α -D-グルコピラノシド(2.428 g, 2.71ミリモル)を添加する。混合物を-10℃で1.5時間かきまぜる。反応混合物を水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油(2.702 g, 97%)を生ずる。これは予想されたトリフレートのメチル4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドである。

実施例 43 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-4-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム50 ml中のメチル4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフ

- 61 -

フル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(2.543 g, 2.71ミリモル)を熱いトルエン20 mlに溶解し、メタノール80 mlを加え、続いて1Mメタノール性ナトリウムメトキシド2-3滴を加える。混合物を室温で2時間かきまぜる。反応混合物をアンバーライトIR 120(H+)樹脂で中性にし、濾過し、減圧下に濃縮すると、メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)- α -D-グルコピラノシド(2.42 g, 100%)を非晶質固体として生ずる。

実施例 42 メチル4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

-15℃に冷却された乾燥塩化メチレン40 ml中の乾燥ピリジン0.49 mlの溶液に、トリフルオロメタン-無水スルホン酸0.91 mlを添加する。混合物を-10℃で15分かきまぜてから、塩化メチレン10

- 60 -

ルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(1.30 g, 1.25ミリモル)と2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.5 g, 1.25ミリモル)の溶液を窒素下に4-8時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-4-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトール(1.1g, 68%)を無定形固体として生ずる。

実施例 44 1,4-ジデオキシ-N-[4-デオキシ-1-(1-0-メチル-4-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,

- 62 -

4-イミノ-D-アラビニトールの調製

2,3,5-トリ-O-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-[(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-1-O-メチル-4-O- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル)]-1,4-イミノ-D-アラビニトール(1 g, 0.78ミリモル)を酢酸 30 ml に溶解する。木炭上の 10% パラジウム 0.5 g を添加する。混合物を 3 気圧で 4 日間水素添加する。触媒を濾過によって除き、溶媒を減圧下に蒸発させる。残留物を水で取り上げ、アンバーライト A26 0H-型のカラムに通す。水を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、クロロホルム、メタノール及び水の勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの 1,4-ジデオキシ-N-[(4-デオキシ-1-(1-O-メチル-4-O- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル)]-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.257g, 70%)を無定形固体として生ずる。

実施例 45 1-エテニル-1,2:3,4-ジ-O-イソプロピリデン- β -D-アラビノピラノースの調

- 63 -

カリウム第三ブチレート(3.68 g, 32.8ミリモル)と乾燥第三ブチルアルコール(3 ml, 31.8ミリモル)を添加する。混合物を室温で再び 30 分かきまぜる。反応混合物を-78℃に冷却し、上でつくられたアルデヒドのテトラヒドロフラン溶液を滴加する。反応混合物を室温に暖め、2 時間かきまぜる。塩化アンモニウム飽和水溶液と溶媒を減圧下に蒸発させる。残留物をエーテルに溶解し、水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過して減圧下に濃縮すると茶色の油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたオレフィンの 1-エテニル-1,2:3,4-ジ-O-イソプロピリデン- β -D-アラビノピラノース(2.77g, 66%)を油として生ずる。

実施例 46 1,2:3,4-ジ-O-イソプロピリデン-1-(2-ヒドロキシエチル)- β -D-アラビノピラノースの調製

乾燥テトラヒドロフラン 15 ml 中の 1-エテニル-1,2:3,4-ジ-O-イソプロピリデン- β -D-アラビノ

- 65 -

製

-78℃に冷却された乾燥テトラヒドロフラン 40 ml 中の塩化オキサリル(1.05 ml, 17.22ミリモル)の溶液に、乾燥ジメチルスルホキシド(1.3 ml, 18.04ミリモル)を滴加し、次に-35℃で 35 分かきまぜる。反応混合物を-78℃に再び冷却し、テトラヒドロフラン 20 ml に溶解された 2,3:4,5-ジ-O-イソプロピリデン-D-フルクトピラノース(4.26 g, 10.4ミリモル)[アール・エフ・ブラディ(R.F. Brady), Carbohydr. Res. 15 巻 35 頁(1970年)]を添加し、混合物を-35℃で 15 分かきまぜ、次にトリエチルアミン(11.5 ml, 82.65ミリモル)を加え、混合物を-35℃で 1 時間かきまぜる。このアルデヒドを単離精製せずに、下記のウィティヒ反応に使用する。テトラヒドロフラン 400 ml に懸濁された乾燥トリフェニルメチルホスホニウムブロマイド(11.7 g, 32.8ミリモル)に、-78℃でヘキサン中の 1.55M n-ブチルリチウム溶液(21 ml, 32.66ミリモル)を滴加する。反応混合物を室温に暖め、1.5 時間かきまぜる。次に混合物を 0℃に冷却し、

- 64 -

ピラノース(2 g, 7.81ミリモル)の溶液に、0℃で窒素下に、塩化メチル中の 10M ボラン溶液(0.78ml, 7.8ミリモル)を添加する。混合物を室温で 3 時間かきまぜる。ボランの過剰量をエタノール 3 ml で破壊する。混合物を 0℃に冷却する。30% 過酸化水素 1 ml と 3N 水酸化ナトリウム水溶液 1 ml を添加する。混合物を 2 時間還流する。反応混合物を水で希釈し、酢酸エチルで 3 回抽出する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとヘキサンとの 1:1 混合物で溶離すると、予想されたアルコールの 1,2:3,4-ジ-O-イソプロピリデン-1-(2-ヒドロキシエチル)- β -D-アラビノピラノース(1.71 g, 80%)を油として生ずる。

実施例 47 1,2:3,4-ジ-O-イソプロピリデン-1-(2-ヨードエチル)- β -D-アラビノピラノースの調製

乾燥塩化メチレン 30 ml 中の 1,2:3,4-ジ-O-イソプロピリデン-1-(2-ヒドロキシエチル)- β -D-ア

- 66 -

ラビノース(1.7 g, 6.2ミリモル)の溶液に、トリエチルアミン(1.3 ml, 9.3ミリモル)を添加する。次に溶液を-10℃に冷却し、塩化メシル(0.5 ml, 6.46ミリモル)を滴加する。混合物を-10℃で更に15分かきませ、次に反応を室温まで暖める。混合物を3回水洗する。有機相を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると黄色の油を生じ、これをそれ以上精製せずに使用する。粗製1,2,3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-(2-メチルスルホニオキシエチル)-β-D-アラビノースをエーテル15mlに溶解する。0℃でこの混合物に、エーテル中の0.35Nヨウ化マグネシウム溶液 53 mlを添加する。混合物を0℃で15分かきませる。ヨウ化マグネシウムの過剰量の水を加水分解する。反応混合物をチオ硫酸ナトリウムと水で洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの9:1混合物で溶離すると、予想されたヨウ化物物の1,2,3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-(2-ヨ

- 67 -

ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-{[2-(1,2,3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-β-D-アラビノピラノシル)エチル]イミノ}-D-アラビニトール(0.88g, 61%)をフォームとして生ずる。

実施例 49 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-{[2-(1-0-メチル-1-α-D-アラビノフラノシル)エチル]イミノ}-D-アラビニトールの調製

2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-{[2-(1,2,3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-β-D-アラビノピラノシル)エチル]イミノ}-D-アラビニトール(0.70 g, 0.94ミリモル)を、乾燥塩酸5%を含有するメタノール60 mlに溶解し、24時間還流させる。反応混合物を室温に冷却し、アンバーライトA26 0H-型で中和する。混合物を濾過し、溶媒を減圧下に蒸発させると、フォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュクロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとメタノールとの勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-{[2-(1-0-メチル-1-α-D-

- 69 -

ードエチル)-β-D-アラビノピラノース(1.9g, 80%)をわずかに黄色の油として生ずる。

実施例 48 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-{[2-(1,2,3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-β-D-アラビノピラノシル)エチル]イミノ}-D-アラビニトールの調製

乾燥ジメチルホルムアミド10 ml中の1,2,3,4-ジ-0-イソプロピリデン-1-(2-ヨードエチル)-β-D-アラビノース(2.0g, 5.21ミリモル)と2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.7g, 1.74ミリモル)の溶液を、乾燥炭酸カリウム(0.91 g, 6.6ミリモル)と一緒に80℃で一夜加熱する。ジメチルホルムアミドを減圧下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルで取り上げ、二回水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。中性酸化アルミニウム活性Ⅲ上のクロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,5-トリ-0-

- 68 -

アラビノフラノシル)エチル]イミノ}-D-アラビニトール(0.36g, 65%)をフォームとして生ずる。

実施例 50 1,4-ジデオキシ-1,4-{[2-(1-0-メチル-1-α-D-アラビノフラノシル)エチル]イミノ}-D-アラビニトールの調製

アミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-{[2-(1-0-メチル-1-α-D-アラビノフラノシル)エチル]イミノ}-D-アラビニトール(0.3 g, 0.51ミリモル)を酢酸20 mlに溶解する。木炭上の10%パラジウム0.2 gを添加し、混合物を3気圧で4日間水素添加する。触媒を濾過によって除き、溶媒を減圧下に蒸発させる。残留物を水に溶解し、アンバーライトA26 0H-型のカラムに通す。水を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、クロロホルム、メタノール及び水の勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの1,4-ジデオキシ-1,4-{[2-(1-0-メチル-1-α-D-アラビノフラノシル)エチル]イミノ}-D-アラビニトール(0.115g, 70%)を無定形固体として生ずる。

- 70 -

実施例 51 メチル 6-0-(4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

エーテル 20 ml 中のメチル 2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (2.078 g, 4.48 ミリモル)、4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシルクロライド (2.859 g, 5.6 ミリモル) 及び 2,4,6-トリメチルピリジン (0.81 ml, 6.15 ミリモル) の溶液に、-30℃ でかきまぜながら、エーテル性過塩素酸銀 (0.08N, 70.9 ml, 6.15 ミリモル) を添加する。混合物を -30℃ で 15 分かきまぜると、塩化銀が沈殿する。混合物をセライト詰め物に通して濾過し、固体をエーテルで洗い、ろ液を減圧下に濃縮する。残留物を塩化メチレンに溶解し、有機層をチオ硫酸ナトリウムと水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離する

- 71 -

実施例 53 メチル 6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

-15℃ に冷却された乾燥塩化メチレン 40 ml 中の乾燥ピリジン 0.45 ml の溶液に、トリフルオロメタン・無水スルホン酸 0.83 ml を添加する。混合物を -10℃ で 15 分かきまぜてから、塩化メチレン 10 ml 中のメチル 2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)- α -D-グルコピラノシド (2.21 g, 2.46 ミリモル) を添加する。混合物を水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油 (2.478 g, 98%) を生ずる。これは予想されたトリフレート of メチル 6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドである。

実施例 54 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ

- 73 -

と、メチル 6-0-(4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (2.314 g, 55%) をフォームとして生ずる。

実施例 52 メチル 2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)- α -D-グルコピラノシドの調製

メチル 6-0-(4-0-アセチル-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (2.314 g, 2.46 ミリモル) を熱いトルエン 20 ml に溶解し、メタノール 80 ml を加え、続いて 1N メタノール性ナトリウムメトキシド 2-3 滴を加える。混合物を室温で 2 時間かきまぜる。反応混合物をアンバーライト IR 120 (H+) 樹脂で中性にし、濾過し、減圧下に濃縮すると、メチル 2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-ガラクトピラノシル)- α -D-グルコピラノシド (2.21 g, 100%) を無定形固体として生ずる。

- 72 -

シ-N-[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニールの調製

エタノールを含まないクロロホルム 50 ml 中のメチル 6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-0-トリフルオロメチルスルホニル- α -D-ガラクトピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (1.2 g, 1.16 ミリモル) と 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニール (0.468 g, 1.16 ミリモル) の溶液を窒素下に 48 時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ

- 74 -

シ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.668g, 45%)を無定形固体として生ずる。

実施例 55 1,4-ジデオキシ-N-[4-デオキシ-1-(1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトールの調製

2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.6 g, 0.468ミリモル)を酢酸30mlに溶解する。木炭上の10%パラジウム0.6 gを添加する。混合物を3気圧で4日間水素添加する。触媒を濾過によって除き、溶媒を減圧下に蒸発させる。残留物を水に溶解し、アンバーライトA26 OH-型のカラムに通す。水を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、クロロホルム、メタノール及び水の勾配混

- 75 -

(4.4g, 95%)を油として生ずる。

実施例 57 アセチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル-D-グルコピラノシドの調製

2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル-D-グルコピラノース(5.10 g, 9.30ミリモル)を乾燥ピリジン25 mlに溶解し、無水酢酸5 mlを添加する。混合物を室温で24時間かきまぜる。溶媒を高真空下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルに溶解し、水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると、予想されたジアセテートのアセチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル-D-グルコピラノシド(5.10g, 98%)を油として生じ、これを精製せずに使用する。

実施例 58 2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-4-アセチロキシメチル-D-グルコピラノシルクロライドの調製

エーテル10 ml中のアセチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル-D-グル

- 77 -

合物で溶離すると、予想されたアミンの1,4-ジデオキシ-N-[4-デオキシ-1-(1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)- α -D-グルコピラノシル]-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.154 g, 70%)を非晶質固体として生ずる。

実施例 59 2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル-D-グルコピラノースの調製

メチル2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシド(4.78 g, 10ミリモル)をトリフルオロ酢酸と水との9:1混合物50 mlに0℃で溶解する。混合物を0℃で一晩かきまぜる。溶媒を加熱せずに減圧下に蒸発させる。残留物を酢酸エチルに溶解し、重炭酸ナトリウムと塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、酢酸エチルとヘキサンとの勾配混合物で溶離すると、2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル-D-グルコピラノース

- 76 -

コピラノシド(5.10 g, 9.30ミリモル)をエーテル性塩化水素(0.2 g/ml, 25 ml)で処理する。混合物を室温で48時間かきまぜる。溶媒を減圧下に蒸発させると、油を生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、四塩化炭素と酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-4-アセチロキシメチル-D-グルコピラノシルクロライド(3.661g, 75%)を油として生ずる。

実施例 59 メチル4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

エーテル20 ml中のメチル2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(2.592 g, 5.59ミリモル)、2,3,6-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-4-アセチロキシメチル-D-グルコピラノシルクロライド(3.661 g, 6.98ミリモル)の溶液に、-30℃でかきまぜながら、エーテル性塩化水素(0.08M,

- 78 -

9.58 ml, 7.67ミリモル)を添加する。-30℃で混合物を15分かきまぜると、塩化銀が沈殿する。混合物をセライト詰め物に通して濾過し、固体をエーテルで洗い、ろ液を減圧下に濃縮する。残留物を塩化メチレンに溶解し、有機層をチオ硫酸ナトリウムと水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮する。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、メチル4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(3.19g, 60%)をフォームとして生ずる。

実施例60 メチル4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

メチル4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル- α -D-グルコピラノシ

- 79 -

中のメチル4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(3.049 g, 3.35ミリモル)を添加する。混合物を水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油(3.42 g, 98%)を生ずる。これは予想されたトリフレート of the メチル4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドである。

実施例62 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-{[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-4-0- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,4-イミノ-D-アラビニトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム50 ml中のメチル4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-

- 81 -

ル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(3.19 g, 3.35ミリモル)を熱いトルエン20mlに溶解し、メタノール80 mlを加え、続いて1Mメタノール性ナトリウムメトキシド2-3滴を加える。混合物を室温で2時間かきまぜる。反応混合物をアンバーライトIR120(H+)樹脂で中性にし、濾過し、減圧下に濃縮すると、メチル4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(3.049g, 100%)を無定形固体として生ずる。

実施例61 メチル4-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

-15℃に冷却された乾燥塩化メチレン50 ml中の乾燥ピリジン0.6 mlの溶液に、トリフルオロメタン-無水スルホン酸1.12 mlを添加する。混合物を-10℃で15分かきまぜてから、塩化メチレン15ml

- 80 -

4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,6-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(1.56 g, 1.50ミリモル)と2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.605 g, 1.50ミリモル)の溶液を窒素下に48時間還流する。混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-{[2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-4-0- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.922g, 48%)を無定形固体として生ずる。

実施例63 1,4-ジデオキシ-N-{[4-デオキシ-1-(1-0-メチル-4-0- α -D-グルコピラ

- 82 -

ノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]
メチル}-1,4-イミノ-D-アラビニト
ールの調製

2,3,5-トリ-O-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-{[2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-1-O-メチル-4-O- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.90g, 0.702ミリモル)を酢酸40 mlに溶解する。木炭上の10%パラジウム0.6 gを添加する。混合物を3気圧で4日間水素添加する。触媒を濾過によって除き、溶媒を減圧下に蒸発させる。残留物を水に溶解し、アンバーライトA26 0H-型のカラムに通す。水を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、クロロホルム、メタノール及び水の勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの1,4-ジデオキシ-N-{[4-デオキシ-1-(1-O-メチル-4-O- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル]メチル}-1,4-イミノ-D-アラビニトール(0.244g, 74%)を無定形固体として生ずる。

- 83 -

トグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、メチル6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(2.469g, 58%)をフォームとして生ずる。

実施例65 メチル6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

メチル6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(2.469 g, 2.593ミリモル)を熱いトルエン20 mlに溶解し、メタノール80 mlを加え、続いて1Mメタノール性ナトリウムメトキシド2-3滴を加える。混合物を室温で2時間かきまぜる。反応混合物をアンバーライトIR120(H⁺)樹脂で中性にし、濾過し、減圧下に濃縮すると、メチル6-O-(2,3,6-

- 85 -

実施例64 メチル6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-4-アセチロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

エーテル20 ml中のメチル2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(2.074 g, 4.472ミリモル)、2,3,6-トリ-O-ベンジル-1,4-ジデオキシ-4-アセチロキシメチル-D-グルコピラノシルクロライド(0.13ミリモル)、及び2,4,6-トリメチルピリジン(0.80 ml, 6.13ミリモル)の溶液に、-30℃でかきまぜながら、エーテル性過塩素酸銀(0.08M, 7.67 ml, 6.13ミリモル)を添加する。-30℃で混合物を15分かきまぜると、塩化銀が沈殿する。混合物をセライト詰め物に通して濾過し、固体をエーテルで洗い、ろ液を減圧下に濃縮する。残留物を塩化メチレンに溶解し、有機層をチオ硫酸ナトリウムと水で徐々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマ

- 84 -

トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(2.36g, 100%)を無定形固体として生ずる。

実施例66 メチル6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシドの調製

-15℃に冷却された乾燥塩化メチレン40 ml中の乾燥ピリジン0.46 mlの溶液に、トリフルオロメタン-無水スルホン酸0.86 mlを添加する。混合物を-10℃で15分かきまぜてから、塩化メチレン10 ml中のメチル6-O-(2,3,6-トリ-O-ベンジル-4-デオキシ-4-ヒドロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-O-ベンジル- α -D-グルコピラノシド(2.36 g, 2.593ミリモル)を添加する。混合物を-10℃で1.5時間かきまぜる。反応混合物を水洗する。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油(2.56g, 98%)を生ず

- 86 -

るが、これは予想されたトリフレートのアミンのメチル 6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシドである。

実施例 67 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-〔〔2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル〕メチル〕-1,4-イミノ-D-アラビニトールの調製

エタノールを含まないクロロホルム 50 ml 中のメチル 6-0-(2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-4-トリフルオロメチルスルホニロキシメチル- α -D-グルコピラノシル)-2,3,4-トリ-0-ベンジル- α -D-グルコピラノシド (1.465 g, 1.40 ミリモル) と 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニトール (0.564 g, 1.40 ミリモル) の溶液を窒素下に 48 時間還流する。混合物を塩

- 87 -

シル)-4- α -D-グルコピラノシル〕メチル〕-1,4-イミノ-D-アラビニトール (1.1 g, 0.859 ミリモル) を酢酸 30 ml に溶解する。木炭上の 10% パラジウム 0.6 g を添加する。混合物を 3 気圧で 4 日間水素添加する。触媒を濾過によって除き、溶液を減圧下に蒸発させる。残留物を水に溶解し、アンバーライト A26 0H-型のカラムに通す。水を減圧下に蒸発させる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、クロロホルム、メタノール及び水の勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの 1,4-ジデオキシ-N-〔〔4-デオキシ-1-(1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル〕メチル〕-1,4-イミノ-D-アラビニトール (0.303 g, 75%) を無定形固体として生ずる。

実施例 69 1,5-ジデオキシ-1,5-(6-デオキシ-6-D-グルコピラノシル)イミノ-D-アラビニトールの調製

1,4-ジデオキシ-1,4-(6-デオキシ-1-0-メチル-6- α -D-グルコピラノシル)イミノ-D-アラビニトール (0.2 g, 0.647 ミリモル) を水とトリフルオロ

化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗う。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮するとフォームを生ずる。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの勾配混合物で溶離すると、予想されたアミンの 2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-〔〔2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル〕メチル〕-1,4-イミノ-D-アラビニトール (1.2 g, 67%) を無定形固体として生ずる。

実施例 68 1,4-ジデオキシ-N-〔〔4-デオキシ-1-(1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノシル)-4- α -D-グルコピラノシル〕メチル〕-1,4-イミノ-D-アラビニトールの調製

2,3,5-トリ-0-ベンジル-1,4-ジデオキシ-N-〔〔2,3,6-トリ-0-ベンジル-4-デオキシ-1-(2,3,4-トリ-0-ベンジル-1-0-メチル-6-0- α -D-グルコピラノ

- 88 -

酢酸との 1:1 混合物 10 ml に溶解する。混合物を 0℃ で 24 時間かき混ぜる。溶液を減圧下に蒸発させるとフォームを生ずる。アンバーライト A26 0H-型上のクロマトグラフィにかけると、予想されたアミンの 1,5-ジデオキシ-1,5-(6-デオキシ-6-D-グルコピラノシル)イミノ-D-アラビニトールを生ずる (0.181 g, 95%)。

実施例 70 メチル 2,3,4-トリ-0-ベンジル-6-0-トリフルオロメチルスルホニル- β -D-グルコピラノシドの調製

-15℃ に冷却された塩化メチレン 20 ml 中の乾燥ピリジン 0.456 ml の溶液に、トリフルオロメタン・無水スルホン酸 0.864 ml を添加した。混合物を -10℃ で 15 分かきまぜてから、塩化メチレン 30 ml 中のメチル 2,3,4-トリ-0-ベンジル- β -D-グルコピラノシド (1.2 g, 2.58 ミリモル) を添加した [ビー・コバック (P. Kovac)、ジェー・アルフォルディ (J. Alföldi)、及びエム・コシク (M. Kosik)、Chem. Zvesti 28, 820 (1974 年)]。混合物を -10℃ で 1.5 時間かきまぜた。反応混合物を水洗した。

- 90 -

- 89 -

有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生じた。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、ヘキサンと酢酸エチルとの7:2混合物で溶離すると、予想された化合物のメチル2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-O-トリフルオロメチルスルホニル-β-D-グルコピラノシド(1.408g, 89%)を油として生じ、これは冷蔵庫で結晶化した。

実施例71 2,3,5-トリ-O-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-1-O-メチル-β-D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニートの調製

エタノールを含有しないクロロホルム20ml中のメチル2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-O-トリフルオロメチルスルホニル-β-D-グルコピラノシド(0.903g, 1.52ミリモル)と2,3,5-トリ-O-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-イミノ-D-アラビニール(0.395g, 1ミリモル)の溶液を窒素下に48時間還流した。混合物を塩化メチレンで希釈し、重炭酸ナトリウ

- 91 -

媒を減圧下に蒸発させた。残留物を水に溶解し、アンバーライトA26 0H-型のカラムに通した。減圧下で水を蒸発させると無定形の固体を生じた。シリカゲル上で50:50:4のクロロホルム、メタノール、水の混合物で溶離するフラッシュクロマトグラフィにかけると、1,4-ジデオキシ-1,4-[(6-デオキシ-1-O-メチル-β-D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニールを非晶質固体(0.39g, 27%)として生じた。

〔発明の効果〕

複雑な炭水化物の加水分解を触媒する酵素、例えばα-グリコシダーゼは、吸収できない炭水化物を吸収可能な糖類に転化する。これらの酵素の急速な作用は、特に高水準の炭水化物の摂取後、血液グルコースの急性高水準に至り、糖尿病の場合には、望ましくない結果を生ずるため、不適切な食事によって起こる高血糖症を予防する化合物類の発見は、長期の目標であった。同様に、肥満の場合、高水準の血液グルコースは、炭水化物の触媒によって脂肪へ転化されるため、血糖の制御

- 93 -

ム飽和水溶液と飽和塩水で次々に洗った。有機層を硫酸ナトリウムで乾燥し、濾過し、減圧下に濃縮すると油を生じた。シリカゲル上のフラッシュ・クロマトグラフィにかけ、トルエンと酢酸エチルとの9:10混合物で溶離すると、予想された化合物2,3,5-トリ-O-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-1-O-メチル-β-D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニールを白いフォーム(0.398g, 40%)として生じた。

実施例72 1,4-ジデオキシ-1,4-[(6-デオキシ-1-O-メチル-β-D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニールの調製

2,3,5-トリ-O-ベンジル-1,4-ジデオキシ-1,4-[(2,3,4-トリ-O-ベンジル-6-デオキシ-1-O-メチル-β-D-グルコピラノシル)イミノ]-D-アラビニール(0.398g, 0.469ミリモル)をメタノールと酢酸との1:1混合物40mlに溶解し、木炭上の10%パラジウム70mgを添加した。混合物を3バルの水素下に3日間かき混ぜた。触媒をろ別し、溶

- 92 -

は不適切な食事と関連する問題を未然に防ぐような化合物の探求をうながした。

本発明化合物類(I)はα-グリコシダーゼの強力な持続的抑制剤であり、血清グルコース水準を決定するための標準的実験室法により、細胞膜を横断する物質移動速度に悪影響せず、血清グルコースの低利用及び/又は生産過剰によって起こる病状の処置に有用であることが示された。このため化合物類は糖尿病と肥満の処置に有用である。

本発明の実施において、本発明化合物の有効量は、吸収可能なグルコースへ転化できる炭水化物の摂取後、血清グルコースの量を(対照に比べて)低下させるのに要する量である。いずれかの疾病状態になっている任意特定の患者を処置するための特定の適量は、患者の体格、タイプ、年齢、並びに疾病状態の程度に依存しており、そのすべては患者を処置する担当診断医に通常知られ考慮される要因である。概して、化合物類は体重kg当たり0.2~20mg(MPK)の投与量で経口投与され、0.5~5MPKの投与量が好ましい。好ましい化合物類は、

- 94 -

25 mgないし250 mgを含有する1回又は複数回の単位適量で食事時に経口投与される。当然、肥満の処置においては、用語は疾病の処置と患者にとって所望体重の維持に適した最適投与量の継続的投与を包含する。

また、本発明化合物類Iが、糖タンパク、特にHIV(gp120)糖タンパクの少糖鎖側鎖の最終構造の同化に必須のグリコシダーゼ酵素、に対する抑制効果を示すこともわかっている。HIVウイルス成長への効果の評価し、最適投与計画を決定するために、適当な検定手法、例えば融合細胞形成、逆転写酵素検定、免疫蛍光試験、及び電子顕微鏡検査を使用できる。ウイルス感染患者について、血清での免疫蛍光によって抗ウイルス効果を確認できる。HIV関連の疾病状態並びにその他のレトロウイルス糖タンパク関連の疾病状態の処置では、糖尿病と肥満の処置とは異なり、本発明化合物類は非経口手段によって投与でき、特定の投与量は糖尿病と肥満の処置についての上記の投与量範囲内にある。

- 95 -

本発明化合物類の最終用途への応用を行なうには、化合物類が、本発明化合物に薬学担体を混和したものからなる薬学処方剤中に取り入れられるのが好ましい。用語「薬学担体」とは、動物への内部投与用の薬学的に活性な化合物類中において、有用であることが知られた薬学付形剤であって、使用条件下に実質的に無毒性で非感作性のものである。組成物類は錠剤、カプセル剤、エリキシル剤、シロップ、乳濁液、分散液、及び混濁できる起泡性粉末の調製について知られた手法によって調製でき、特定型の所望組成物の調製に有用であることが知られた適当な付形剤を含有できる。適当な薬学担体及び処方手法は、『レミントン製薬科学』（マック出版社、ペンシルベニア州イーストン）のような標準テキストに見い出される。

出願人 メレル ダウ ファーマスーティカルズ
インコーポレーテッド

代理人 弁理士 佐々井 弥太郎 (外1名)

- 96 -

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☐ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER: _____**

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.